

MICHELE SANTA MARIA GODINHO

CM 454

**OCORRÊNCIA DE CARCINOMA DE TIREÓIDE EM
PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA PARA
CONTROLE DO HIPERTIREOIDISMO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2001

MICHELE SANTA MARIA GODINHO

**OCORRÊNCIA DE CARCINOMA DE TIREÓIDE EM
PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA PARA
CONTROLE DO HIPERTIREOIDISMO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson J. Cardoso

Orientadora: Maria Heloisa Busi da Silva Canalli

FLORIANÓPOLIS -SANTA CATARINA

2001

Godinho M. S. M.

Ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves submetidos à tireoidectomia para controle do hipertireoidismo. Florianópolis, 2001.

61p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina - UFSC.

1. Hipertireoidismo; 2. Doença de Graves; 3. Carcinoma de tireóide.

**“Somos o que repetidamente fazemos.
A excelência, portanto, não é um feito,
mas um hábito.”**

Aristóteles

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por todos os seus passos, os certos e os errados, que me ensinaram a nunca desistir e a buscar sempre os meus objetivos.

Meus sinceros agradecimentos à minha orientadora Dra. Maria Heloisa Busi da Silva Canalli, por ter me orientado de fato, analisando criticamente o trabalho, proporcionando novas idéias, sugestões e solucionando todas as minhas dúvidas. Considero um exemplo a ser seguido por todos nós, como profissional e como pessoa.

Agradeço aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica, pela liberdade de acesso que me proporcionaram e o auxílio prestativo, sempre que necessitei.

Agradeço aos funcionários do SPP, pelo auxílio na procura dos prontuários necessários para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu noivo Marcelo Vieira Coelho, por estar sempre ao meu lado me incentivando, com carinho e dedicação, em todos os projetos que fiz na minha vida.

Agradeço a minha irmã Jaqueline Santa Maria Godinho, pela amizade sincera, e pelo apoio que mesmo à distância me proporcionou, sempre que precisei.

Agradeço a todas as pessoas que mesmo não citadas, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE SIGLAS -----	I
1. INTRODUÇÃO -----	1
2. REVISÃO DA LITERATURA -----	5
2.1. HIPERTIREOIDISMO -----	5
2.2. DOENÇA DE GRAVES -----	5
2.2.1. DEFINIÇÃO -----	5
2.2.2 . INCIDÊNCIA/ PREVALÊNCIA -----	6
2.2.3. ETIOLOGIA -----	6
2.2.4. PATOGÊNESE -----	7
2.2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE GRAVES -----	9
2.2.5.1. SINAIS E SINTOMAS DO HIPERTIREOIDISMO -----	9
2.2.5.2. BÓCIO DIFUSO -----	10
2.2.5.3. OFTALMOPATIA -----	11
2.2.5.4. DERMOPATIA -----	12
2.2.6 . DIAGNÓSTICO -----	13
2.2.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL -----	13
2.2.8. FORMAS DE TRATAMENTO -----	14
2.2.8.1. TRATAMENTO COM DROGAS ANTITIROIDIANAS -----	14
2.2.8.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO -----	16
2.2.8.3. TRATAMENTO COM IODO RADIOATIVO -----	17
2.3. NÓDULOS DE TIREÓIDE E DOENÇA DE GRAVES: RISCO DE CARCINOMA -----	19

2.3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS -----	19
2.3.2. HIPÓTESES RELACIONADAS COM A CARCINOGENESE EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES -----	19
2.3.3. CONDUTA DIAGNÓSTICA, SEGUIMENTO E CONDUTA TERAPÊUTICA -----	22
3. OBJETIVO -----	24
4. MÉTODOS -----	25
4.1. CASUÍSTICA -----	25
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO -----	25
4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO -----	26
4.4. SELEÇÃO DA AMOSTRA -----	26
4.5. DELINEAMENTO DO ESTUDO -----	26
4.6. COLETA DE DADOS -----	27
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA -----	28
5. RESULTADOS -----	29
5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS -----	29
6. DISCUSSÃO -----	37
6.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA -----	37
6.2. CARCINOMA DE TIREÓIDE E DOENÇA DE GRAVES -----	37
6.3. PERFIL DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES E CARCINOMA -----	42
6.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	42
7. CONCLUSÃO -----	44
8. REFERÊNCIAS -----	45
NORMAS ADOTADAS -----	55
RESUMO -----	56

SUMMARY	57
APÊNDICE 1	58
APÊNDICE 2	59
APÊNDICE 3	61

LISTA DE SIGLAS

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

PAAF: punção aspirativa com agulha fina

T3: triiodotironina

T4: tiroxina

TgAb: *Thyroglobulin Antibody*

TPOAb: *Thyroperoxidase Antibody*

TSH: *Thyroid Stimulant Hormone*

TSHRAb: *Thyroid Stimulant Hormone Receptor Antibody*

USG: Ultrassonografia

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Graves ou Doença de Basedow-Graves é a principal causa de hipertireoidismo em nosso país^{1,2}.

É uma doença auto-imune, caracterizada por um bócio difuso tóxico, oftalmopatia e dermopatia, por infiltração de linfócitos e anticorpos, sendo esta, a principal característica da doença³.

Na década de 50, a tireotoxicose era considerada como um fator protetor contra as neoplasias de tireóide, e a tireoidectomia, a principal forma terapêutica para os pacientes com Doença de Graves⁴.

Entretanto, com o aperfeiçoamento da terapia medicamentosa⁵ e o crescente uso do Iodo radioativo como forma de tratamento da doença⁶, ocorreu um declínio significativo do número de pacientes com Doença de Graves submetidos à tireoidectomia. Hoje, a tendência está mais voltada à terapêutica conservadora com drogas antitireoidianas como o Propiltiouracil e o Metimazol^{5,7}, ou a ablação da glândula tireóide com o Iodo radioativo, reservando-se o tratamento cirúrgico para os pacientes onde tais terapias estão contra-indicadas⁶.

Com isso, os pacientes tem tido maior tempo de exposição do tecido tireoidiano aos TSHRAb. Estes anticorpos estão presentes em mais de 88% dos pacientes com Doença de Graves⁸ e são relacionados por muitos autores^{9,10,11} com a patogênese do carcinoma de tireóide, em indivíduos geneticamente predispostos¹².

A exata etiologia da associação de carcinoma de tireóide e Doença de Graves ainda é desconhecida. Existem inúmeros trabalhos reforçando a hipótese desta associação estar baseada no processo inflamatório crônico e na estimulação da tireóide pelos anticorpos antitireoidianos^{10,13,14,15}, por longos

períodos de tratamento com drogas antitireoidianas^{10,15,16,17}, indivíduos com história prévia de radiação cérvico-facial^{16,18} ou terapia com Iodo radioativo, principalmente em bócijs muito volumosos onde é necessária uma carga maior de radiação para o controle do hipertireoidismo⁶.

Em 1954 Sokal¹⁹, em um extenso trabalho, observou que a ocorrência de carcinoma em pacientes com hipertireoidismo era vinte vezes maior daquela encontrada em pacientes com hipotireoidismo ou eutireoidianos.

Desde então, uma alta ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves submetidos à tireoidectomia foi confirmada em muitos^{10,20}, mas nem todos²¹, os trabalhos publicados nos últimos anos sobre o assunto, com frequências variando de 0,15%¹⁹ a 9,8%²².

Os pacientes com maior ocorrência de carcinoma de tireóide relacionado com Doença de Graves têm sido aqueles com nódulos palpáveis, hipocaptantes à cintilografia, sólidos, solitários ou múltiplos^{22,23,24}. Esta ocorrência varia de 22,2%¹⁸ a 45,8%²², sendo que a frequência de carcinoma de tireóide na população geral varia entre zero a 33%¹⁹.

A presença de nódulos palpáveis, ou não, em pacientes com Doença de Graves requer maiores cuidados, já que o tecido não pode ser completamente avaliado e o carcinoma completamente descartado através da PAAF, pois devido ao caráter imunológico da Doença de Graves ocorrem alterações nas células foliculares e infiltração de linfócitos, dificultando o diagnóstico citopatológico de uma doença maligna. Nestes pacientes têm sido encontrados e relatados carcinomas multifocais e metastáticos para linfonodos regionais, mesmo quando a lesão primária é pequena^{22,24}.

A diferente evolução do carcinoma de tireóide depende de uma variedade de fatores extrínsecos e intrínsecos, sendo importante a presença de altos níveis de anticorpos contra o receptor de TSH¹¹.

Carcinomas diferenciados de tireóide possuem receptores funcionais para o TSH, sendo este conhecido por estimular o crescimento destas neoplasias²².

Apesar dos pacientes com Doença de Graves apresentarem níveis de TSH suprimidos devido ao feedback negativo exercido pelas altas concentrações circulantes de hormônios tireoidianos²⁵, os anticorpos presentes nesta moléstia ocupam o lugar do TSH nos receptores de membrana da glândula. Assim, a ligação destes anticorpos aos receptores de TSH favorece a hiperplasia, hipertrofia e a carcinogênese do tecido tireoidiano¹¹, aumentando a agressividade dessas neoplasias e o aparecimento de metástases²².

Em geral, o diagnóstico de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves nem sempre é fácil, a não ser pela existência de um nódulo palpável na glândula ou uma história clínica do paciente que justifique um seguimento mais criterioso deste indivíduo, como história familiar de carcinoma de tireóide, ou relato de radioterapia de cabeça e pescoço.

A escolha de uma conduta mais conservadora ou mais agressiva diante da presença de nódulos hipocaptantes em pacientes com Doença de Graves, ainda é controversa.

Estudos que avaliam a frequência de malignidade nestes nódulos, acompanhados periodicamente por USG e PAAF, são poucos e analisam hipóteses baseadas na possibilidade de tais pacientes desenvolverem um carcinoma.

Assim, o presente estudo objetiva analisar a presença de carcinoma de tireóide em pacientes portadores de hipertireoidismo clínico e laboratorial por Doença de Graves, submetidos à tireoidectomia no Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. A partir desta análise, pretende-se discutir a possível conduta para cada

paciente, quer seja conservadora ou cirúrgica, considerando-se um seguimento clínico e laboratorial adequado e os riscos potenciais do aparecimento de uma neoplasia de tireóide.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HIPERTIREOIDISMO

Hipertireoidismo é a síndrome resultante do complexo bioquímico e fisiológico quando os tecidos são submetidos a quantidades excessivas de hormônios tireóideos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), sobrevivendo um estado catabólico⁵.

São causas de hipertireoidismo a produção aumentada de TSH, a Doença de Graves, o bócio multinodular tóxico, o adenoma tóxico, hipertireoidismo induzido pela ingestão de iodo (Síndrome de Jod-Basedow), fase aguda das tireoidites, o tumor trofoblástico, o tecido tireóideo hiperfuncionante ectópico (struma ovarii, câncer tireóideo metastático funcionante), drogas (amiodarona)^{26,27}.

2.2. DOENÇA DE GRAVES

2.2.1. DEFINIÇÃO

A Doença de Graves, também conhecida como Doença de Parry ou de Basedow²⁵, é a causa de hipertireoidismo mais freqüente no Brasil, em qualquer faixa etária²⁸. É uma doença multissistêmica que se caracteriza por aumento homogêneo da glândula tireóide, com quadro clínico de tireotoxicose, oftalmopatia infiltrativa, dermopatia (mixedema pré-tibial) e artropatia, sendo desnecessária a presença simultânea destas manifestações clínicas para caracterizar a doença. Uma ou duas podem jamais aparecer e podem, também, seguir evoluções independentes uma das outras²⁵.

2.2.2. INCIDÊNCIA/ PREVALÊNCIA

A incidência da Doença de Graves é incerta, porém estima-se que esteja em 0,45% na população dos Estados Unidos, o que a aproxima da Tireoidite de Hashimoto em frequência²⁹.

Ocorre mais em mulheres do que em homens, numa proporção de 7:1, sendo que em áreas de bócio endêmico a proporção é menor, 5:1³⁰. É mais comum em japoneses, e tem caráter familiar. Torna-se mais freqüente a partir dos vinte anos, atingindo o acme na década dos quarenta, podendo incidir, com certa freqüência, até em idades avançadas. É rara abaixo dos dez anos de idade³¹.

Em recém nascidos de mães portadoras de Doença de Graves pode ocorrer tireotoxicose transitória devido à passagem de imunoglobulinas estimuladoras pela placenta³¹.

Aproximadamente 15% dos pacientes com Doença de Graves possuem um familiar próximo com a doença, e cerca de 50% de seus familiares, possuem anticorpos antitireoidianos circulantes³.

2.2.3. ETIOLOGIA

Podemos dizer que a Doença de Graves é uma doença poligênica, multifatorial, na qual os indivíduos geneticamente susceptíveis são expostos a insultos constitucionais ou ambientais, levando, como resultado, à ativação do sistema imune e proliferação e diferenciação de células B, com produção de auto - anticorpos contra o receptor do TSH, ocasionando o hipertireoidismo².

Desconhece - se a exata etiologia da Doença de Graves. Considerando - se a variedade de manifestações e formas de evolução da doença, é possível que nenhum fator isolado seja responsável pela síndrome completa²⁷.

2.2.4. PATOGÊNESE

O estudo da patogênese da sintomatologia da Doença de Graves sofreu profundas revisões com o passar do tempo, sem, no entanto, encontrar uma resposta satisfatória e definitiva. No passado, admitiu-se como causa primária, diversos agentes não pertencentes ao sistema endócrino. A hipótese da origem exclusivamente tireóidea não pode ser comprovada, em virtude da impossibilidade de se reproduzir, com excesso de hormônio tireoidiano exógeno, todo quadro sintomático da moléstia².

Atualmente, a teoria mais aceita, demonstra que a disfunção tireoidiana da Doença de Graves é a expressão clínica da perda de tolerância imunológica^{8,32} e o resultado da interação de auto-anticorpos dirigidos ao sítio de ligação do receptor de TSH (TSHRAb), à peroxidase tireoidiana (TPOAb) e à tireoglobulina (TgAb). Em aproximadamente 88% dos pacientes com Doença de Graves são encontrados anticorpos dirigidos contra o receptor de TSH, em 80% dos pacientes são encontrados anticorpos antiperoxidase e em 25% desses pacientes são encontrados anticorpos antitireoglobulina^{8,33}.

A ativação das células T está envolvida na maioria dos eventos imunológicos³⁴. Estas tornam-se sensibilizadas aos antígenos tireoidianos, e estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos contra estes antígenos. O TSHRAb, anticorpo intimamente relacionado com a patogênese da Doença de Graves, liga - se ao receptor de TSH nas células foliculares da tireóide e estimula

a produção de AMPc intracelular ativando a síntese e secreção de T3 e T4³⁵. Como consequência, ocorre hiperplasia e hiperfunção da glândula, originando o bócio tóxico, característico da doença³⁴.

Os valores de linfócitos T ativados estão aumentados em indivíduos com Doença de Graves não tratada, sendo demonstrado uma diminuição do número e da função dos linfócitos T supressores, sugerindo um possível defeito na ativação destes linfócitos^{3,32}.

Cruz et. al.³⁶ evidenciaram a presença anormal do antígeno de histocompatibilidade de classe II - DR nos tecidos glandulares de todos os pacientes com Doença de Graves estudados, com graus variados de intensidade, concluíram que, possivelmente, a expressão do HLA - DR nos tireócitos seja um fenômeno secundário à invasão glandular por células T³⁷, já que o *interferon gama* (IFN - γ), citocina produzida por células T ativadas, é capaz de induzir a expressão de HLA - DR nos tireócitos.

Este mecanismo cria uma alça de retroalimentação no circuito da auto-imunidade, levando os tireócitos a funcionarem como células apresentadoras de antígeno e, com isso, passando a apresentar mais facilmente os seus constituintes ao sistema imune³⁸. A presença isolada do antígeno da classe II na superfície das células foliculares não parece ser imprescindível para a ocorrência da doença auto-imune; ao contrário, parece ser apenas um epifenômeno da infiltração linfocitária³⁷.

2.2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE GRAVES

O paciente com Doença de Graves clássica apresenta-se, não invariavelmente, emagrecido, as têmporas escavadas por atrofia dos músculos temporais, diminuição da gordura submandibular, que associada à exoftalmia freqüente e ao bócio, caracterizam o indivíduo com o fácies descrito como basedowiano²⁵.

2.2.5.1. SINAIS E SINTOMAS DO HIPERTIREOIDISMO

São comuns nos pacientes tireotóxicos manifestações como nervosismo, labilidade emocional, insônia, tremores, evacuações intestinais freqüentes, sudorese excessiva e intolerância ao calor^{25,29}. A pele é quente e úmida, podendo-se encontrar a presença de eritema palmar² e acropatia, semelhante a baqueteamento dos dedos, porém de fisiopatologia não decorrente de alteração pulmonar²⁹.

É comum haver perda ponderal, a despeito do apetite preservado ou até mesmo aumentado. A hiperalimentação pode, em alguns casos, compensar o catabolismo e o paciente não apresentar perda de peso²⁷.

As alterações musculares na tireotoxicose vão desde a fraqueza generalizada e inespecífica até a paralisia periódica tipo hipopotassêmica não familiar, encontrada na raça amarela. Imputa-se à aceleração do metabolismo do hidrato de carbono a causa da hipocalemia²⁵.

Ocorre com muita freqüência nos pacientes com tireotoxicose, fraqueza muscular proximal com perda da força, devido ao fato que a tireotoxicose pode resultar em degeneração das fibras musculares esqueléticas, descalcificação do esqueleto e perda do tecido corporal (incluindo depósito de gordura, osteóide e

músculo)²⁹. Em crianças ocorre também uma aceleração da velocidade de crescimento e da maturação óssea²⁷.

Em relação às alterações cardiovasculares, a tireotoxicose produz aumento da função cardíaca sistólica e diastólica, ocasionando rápido enchimento e aumentando a força, a velocidade, e o ritmo da contração ventricular. Em consequência, verifica-se um aumento do trabalho e do débito cardíacos^{25,27}. O aumento do débito cardíaco e hipermetabolismo dos tecidos periféricos, ocasionados pelo excesso de hormônios tireoidianos, aumentam a carga circulatória metabólica e a não metabólica (perda de calor), impondo uma variedade de sobrecargas ao coração. Estas sobrecargas costumam ser toleradas pelos pacientes com coração normal. Todavia, na presença de uma cardiopatia subjacente, a insuficiência cardíaca pode ser precipitada ou agravada. As complicações cardíacas são mais comuns nos indivíduos idosos e, às vezes, constituem os mais proeminentes achados do estado tireotóxico nestes pacientes².

O paciente tireotóxico apresenta-se constantemente dispneico mesmo em repouso, não só pelas alterações cardíacas, mas também pelo aumento das trocas gasosas que se estabelecem a fim de compensar o aumento do metabolismo de base²⁵.

2.2.5.2. BÓCIO DIFUSO

A glândula tireóide na Doença de Graves, apresenta-se difusamente aumentada, de consistência macia e hipervascularizada. Ocorre hipertrofia e hiperplasia parenquimatosa, em geral, acompanhadas de infiltração linfocitária, refletindo a natureza auto-imune da doença²⁵.

O bócio é de aparecimento rápido e varia enormemente de volume. A glândula pode ser impalpável em uma pequena porcentagem de casos, ou grandes bócios podem ser aparentes. A glândula é móvel à deglutição, não aderida aos planos profundos, sem caráter inflamatório e indolor²⁷, podendo ser assimétrica e lobular dando às vezes, a impressão de nódulos³.

Frêmitos ocasionalmente podem ser palpados. Sopros auscultados sobre a glândula podem estar presentes, sendo provenientes de fistulas arteriovenosas que se estabelecem em uma tireóide hipervascularizada e com hiperfluxo sangüíneo, característicos do quadro de tireotoxicose^{25,27,30}.

2.2.5.3. OFTALMOPATIA

A oftalmopatia caracteriza-se por infiltrado inflamatório do conteúdo orbitário, à exceção do globo ocular, com linfócitos, mastócitos e plasmócitos. A musculatura orbitária com frequência está espessada, devido à infiltração de linfócitos, mucopolissacarídeos e edema que, juntamente com a gordura, são os maiores responsáveis pelo aumento de volume do conteúdo orbitário, resultando em protusão do globo ocular. As fibras musculares sofrem degeneração e perda das estriações, com fibrose final^{2,3}.

Os sinais associados à oftalmopatia da Doença de Graves dividem-se em dois componentes: espástico e mecânico. Os primeiros, incluem o olhar fixo, o atraso no fechamento e a retração palpebrais que acompanham a tireotoxicose²⁷. O componente mecânico inclui proptose em graus variáveis, com oftalmoplegia e oculopatia congestiva, caracterizada por quemose, conjuntivite, edema periorbitário e as complicações potenciais de ulceração da córnea, neurite e atrofia óptica^{3,25,30}.

As alterações oftálmicas da Doença de Graves podem ser unilaterais e ocorrer no indivíduo em eutiroidismo. Elas também podem evoluir independentemente do quadro de tireotoxicose³⁹.

As queixas oculares dos pacientes variam desde a sensação de ardor, queimação, irritação, lacrimejamento, pressão ocular, visão embaçada que piora em ambientes poluídos³⁰, até dores intensas e incoercíveis, com diminuição da acuidade visual e diplopia^{27,30}.

Na propedêutica da exoftalmia endócrina inclui-se o estudo com a ultrassonografia e tomografia computadorizada do globo ocular, além do exame oftalmológico completo³⁹.

2.2.5.4. DERMOPATIA

A dermatopatia da Doença de Graves caracteriza-se por espessamento da derme, que está infiltrada com linfócitos e mucopolissacarídeos³.

Em geral afeta o dorso das pernas ou dos pés e recebe a denominação de mixedema localizado ou pré-tibial. A área afetada costuma ser delimitada da pele normal por ser mais elevada e espessada, exibindo um aspecto de casca de laranja, podendo ser pruriginosa e hiperpigmentada. A manifestação mais comum é edema não depressível, contudo, as lesões podem exibir uma configuração em forma de placa, nodular ou polipóide^{3,25,27,30}.

A dermatopatia de Graves costuma ser um fenômeno tardio, sendo que cerca de 50% dos casos ocorrem durante o estágio ativo da tireotoxicose²⁵.

2.2.6. DIAGNÓSTICO

A combinação de uma dosagem sérica de T4 livre aumentada e um TSH suprimido fazem o diagnóstico de hipertireoidismo³⁴. Se sinais oculares estiverem presentes, o diagnóstico de Doença de Graves pode ser obtido sem a necessidade de outras provas diagnósticas³.

Dosagem altas de anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase usualmente estão presentes na Doença de Graves e na Tireoidite de Hashimoto. Contudo, TSHRAb são específicos para a Doença de Graves, podendo ser útil para a confirmação do diagnóstico em pacientes com hipertireoidismo apático ou que apresentem exoftalmia unilateral sem sinais característicos ou manifestações laboratoriais da Doença de Graves³³.

2.2.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da Doença de Graves deve ser feito em relação às doenças que mais freqüentemente simulam o quadro da tireotoxicose, como a ansiedade, o feocromocitoma, o Diabetes Melitus, as doenças mieloproliferativas, a cirrose hepática e outras patologias que conduzam o paciente a um quadro hipermetabólico. O diagnóstico pode ser feito através da dosagem de hormônios tireoidianos, que geralmente nestas patologias estão normais, concomitantes à ausência do bócio e exoftalmia^{25,27}.

2.2.8. FORMAS DE TRATAMENTO

A terapêutica do hipertireoidismo por Doença de Graves é uma situação em que o médico tem a opção de 3 tipos de tratamentos diferentes; medicamentoso, radioterápico com ^{131}I e cirúrgico, todos eles, proporcionando na maioria das vezes, um bom resultado.

A escolha da terapêutica mais adequada a um determinado paciente depende de vários fatores, tanto operacionais (disponibilidade dos métodos terapêuticos, cirurgião e ou medicina nuclear capacitados, disponibilidade de exames etc.), quanto dependentes da própria experiência do médico assistente e de condições especiais do paciente, como idade, tamanho do bócio, outras doenças concomitantes e, principalmente, condições de aderência ao tratamento. Além disso, principalmente em nosso meio, deve-se optar pelo tratamento que seja mais adequado conforme a condição sócio-econômica do paciente e do sistema de saúde ao qual ele pertence, visando uma boa relação custo-benefício⁴⁰.

2.2.8.1. TRATAMENTO COM DROGAS ANTITIROIDIANAS

As drogas antitiroídicas (DAT) foram introduzidas por Astwood⁴¹ no tratamento de pacientes com hipertireoidismo, sendo úteis em manter o paciente eutiroidiano qualquer que seja a causa do hipertireoidismo⁴².

As DAT são Tionamidas derivadas das Tiouréias e as principais são o Metimazol (MMI) e Propiltiouracil (PTU). Essas drogas inibem a síntese hormonal, principalmente bloqueando o efeito da Peroxidase Tiroidiana (TPO), enzima que atua na porção apical da membrana das células foliculares da tireóide na presença de H_2O_2 , formando o complexo TPO - H_2O_2 que oxida o Iodeto para formar um radical livre de Iodo. O radical formado liga-se

rapidamente ao resíduo de Tirosina presente na molécula de Tiroglobulina, dando início à formação de hormônios tireoidianos. As DAT agem como substrato ao complexo enzimático, competindo com o radical livre de Iodo para prevenir a iodação da Tirosina e o mecanismo de acoplamento^{42,43}.

As Tionamidas possuem também efeitos imunológicos tais como, aumento na secreção de IL - 2 , alterações da função das células T e modulação da expressão do HLA - DR na célula folicular⁵. Possuem também a propriedade de bloquear a geração de radicais livres de oxigênio (RLO) pela célula folicular, interferindo com a apresentação do antígeno aos linfócitos^{43,44}. Tem sido relatado que os anticorpos antitireoidianos (TSHRAb, TPOAb e TgAb) diminuem significativamente durante o tratamento com PTU ou MMI⁴³, sendo o mecanismo das alterações imunológicas induzidas pelas Tionamidas ainda pouco conhecido^{5,42}.

O Propiltiouracil (PTU) tem uma vantagem sobre o Metimazol (MMI), já que inibe parcialmente a conversão do T4 em T3, através da inibição da 5 - Deiodinase tipo I, sendo efetivo no controle mais rápido dos níveis de hormônios tireoidianos. Entretanto, o Metimazol (MMI) tem um efeito inibitório mais prolongado, podendo ser administrado em apenas uma dose diária, aumentando a aderência ao tratamento, a qual é fundamental para o êxito da terapêutica⁴².

No Brasil, assim como em países da Europa e no Japão, o tratamento medicamentoso é o mais utilizado como terapêutica inicial do hipertireoidismo¹. Em geral as drogas antitireoidianas são muito eficazes, principalmente em pacientes jovens, com bólios pequenos e oftalmopatia leve²⁷. As drogas são administradas até que a doença entre em remissão espontânea, ocorrendo em 20 a 40% dos pacientes tratados por um período de seis meses à quinze anos⁴², sendo que a recidiva quando interrompido o tratamento, chega a 80%⁴⁴.

Os níveis elevados de TSH no soro, durante o tratamento com DAT, devem ser evitados porque podem induzir a um aumento do volume do bócio e influenciar a evolução da oftalmopatia⁴³. Nesta fase do tratamento, pode-se adicionar hormônios tireoidianos em doses fisiológicas⁵, evitando-se também as consequências clínicas e imunológicas do hipotireoidismo^{42,44}.

Reações tóxicas leves ou severas ocorrem com o uso de tionamidas durante o tratamento da Doença de Graves⁴⁰. As reações mais leves como prurido, artralgias e intolerância gástrica tendem a desaparecer com o tempo de tratamento, não sendo necessária a interrupção da terapia. A agranulocitose e a hepatite tóxica são complicações graves e devem ser diagnosticadas precocemente para a interrupção do tratamento, instituição de apropriada antibioticoterapia e controle do hipertireoidismo através da tireoidectomia ou ablação da glândula com Iodo radioativo^{5,27}.

2.2.8.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A ablação cirúrgica é a forma mais antiga e inicialmente muito popular de tratamento da Doença de Graves. Hoje, na maioria dos países é reservada para pacientes jovens, com glândulas exageradamente grandes, principalmente com sintomas compressivos, ou contra-indicação para as outras formas de tratamento⁴⁵, como intolerância ou efeitos colaterais às drogas antitiroidianas ou ao ¹³¹I, bócios com suspeita de malignidade, oftalmopatia sem melhora com tratamento clínico ou pouca aderência ao tratamento medicamentoso^{1,46}.

O paciente é preparado previamente com drogas antitiroidianas até tornar-se eutiroidiano. Recebe também uma solução contendo Iodo alguns dias antes da

cirurgia para diminuir a vascularização da glândula e os riscos cirúrgicos^{1,2}. A tireoidectomia subtotal bilateral é, atualmente, o método cirúrgico de escolha²⁷.

2.2.8.3. TRATAMENTO COM IODO RADIOATIVO

Desde sua introdução terapêutica, há cerca de 50 anos, o Iodo radioativo (¹³¹I) vem se tornando o método mais empregado para o tratamento da tireotoxicose causada pela Doença de Graves em adultos na América do Norte⁶. Na Europa, no Japão e na América Latina, entretanto, o esquema terapêutico preferido tem sido o uso das drogas antitiroidianas^{5,7}.

A terapia com Iodo radioativo é eficaz, de baixo custo, e praticamente isenta de efeitos colaterais^{1,46}, tendo como objetivo a normalização da função tiroidiana, acompanhada da redução da massa glandular. Os efeitos do radioiodo dão-se a curto, médio e longo prazo: agudamente, por meio da lise celular decorrente da tireoidite actínica, seguidos pela redução da vitalidade do tireócito e de sua capacidade de replicação e, por fim, soma-se a vasculite obliterante que colabora com a atrofia da glândula^{1,47}.

Alguns autores consideram que o resultado terapêutico desejado deveria ser o eutireoidismo clínico, enquanto que outros propõem que se deva ter como objetivo o desaparecimento da tireotoxicose, considerando curados não apenas aqueles pacientes em eutireoidismo, mas também todos que evoluíram para hipotireoidismo (nos quais se faz a reposição adequada com tiroxina)^{1,33}. Por esse motivo, alguns autores sugerem o uso de doses pequenas e repetidas de ¹³¹I, com obtenção de um número menor de pacientes em hipotireoidismo pós-terapia, porém com persistência da tireotoxicose em grande número de doentes. Outros profissionais utilizam doses de ¹³¹I calculadas de acordo com o volume glandular, obtendo taxas maiores de cura da tireotoxicose, mas às custas de um

número elevado de pacientes com hipotireoidismo. Outros, ainda, advogam a terapia com doses elevadas, ablativas da tireóide⁴⁷.

É importante para a decisão sobre a dosagem do radioisótopo a ser utilizado, que se leve em consideração a relação custo/efetividade entre a permanência da tireotoxicose ou sua evolução para o hipotireoidismo. Deve-se levar em conta os gastos com o tratamento e seguimento dos pacientes, as diferentes morbidades dos respectivos quadros clínicos, com destaque para os malefícios da tireotoxicose de longa duração (cardiopatias e osteoporose), sendo que a evolução para o hipotireoidismo, desde que tratado com tiroxina, tem sido considerada mais vantajosa^{7,28,39}.

Os potenciais efeitos colaterais a longo prazo em pacientes com Doença de Graves submetidos a doses terapêuticas de ^{131}I , como riscos de câncer de tireóide, principalmente em crianças, leucemia, infertilidade e anormalidades neonatais, não têm sido confirmados⁴⁸. A piora da oftalmopatia é assunto ainda controverso^{39,45}.

2.3. NÓDULOS DE TIREÓIDE E DOENÇA DE GRAVES: RISCO DE CARCINOMA

2.3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os nódulos hipocaptantes tireoidianos representam, geralmente, problemas diagnósticos e terapêuticos, sendo ocorrência comum na prática endocrinológica diária⁴⁹.

A avaliação e conduta de um paciente portador de um nódulo tireoidiano ainda é assunto bastante controverso⁵⁰.

Apesar da elevada frequência do achado do nódulo de tireóide na população adulta (4 a 10%), apenas cerca de 5 a 10% destes são malignos (em geral carcinomas bem diferenciados)⁵¹.

Condições tireoidianas benignas, como Tireoidite de Hashimoto, nódulo hiperfuncionante ou Doença de Graves não impossibilitam os pacientes de portarem nódulo tireoidiano maligno concomitante²³.

Assim, um grande dilema continua em como abordar os pacientes com nódulo tireoidianos, principalmente aqueles com mais de uma condição clínica associada: (como Doença de Graves e nódulo tireoidianos), na tentativa de não ignorar a presença de uma neoplasia maligna.

2.3.2. HIPÓTESES RELACIONADAS COM A CARCINOGENESE EM PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES

A diferente evolução de carcinoma de tireóide depende de uma variedade de fatores intrínsecos e extrínsecos. Um desses fatores é o TSH; carcinomas diferenciados de tireóide possuem receptores de TSH. Assim, o TSH, agindo em tais receptores, estimula a proliferação dessas neoplasias⁵².

Um possível envolvimento de TSHRAb no desenvolvimento e na progressão do carcinoma de tireóide foi sugerido baseado em evidências *in vitro* e confirmadas em estudos clínicos por Belfiore et. al.²² e Ozaki et. al.²⁴, mas não por outros autores^{9,23,53,54}.

Todos esses achados sugerem o possível papel carcinogênico destas imunoglobulinas, produzindo hiperplasia, hiperfunção e posterior neoplasia.

Alguns trabalhos recentes demonstram que Doença de Graves e TSHRAb não apenas influenciam o desenvolvimento e a patogênese do carcinoma de tireóide, mas também afetam o comportamento desses tumores, tornando-os mais agressivos^{11,22}. Filleti et. al.¹¹, em seu trabalho, relatam que TSHRAb podem estimular o crescimento de metástases em pacientes com Doença de Graves.

A influência destas imunoglobulinas na patogênese da Doença de Graves, permanece especulativa e outros trabalhos serão necessários para comprovar e delinear o seu envolvimento na carcinogênese da tireóide, nesses pacientes.

Dados conflitantes em relação ao possível papel carcinogênico do ^{131}I têm sido relatados em diversos trabalhos.

Carcinoma de tireóide tem sido relatado com maior frequência em pacientes tratados cirurgicamente que com ^{131}I . Behar et. al.¹⁸ trataram 303 pacientes com Doença de Graves com ^{131}I , sendo que apenas um paciente desta amostra desenvolveu carcinoma de tireóide em um seguimento de 9 anos, dando uma incidência de 0,03%, baixa se comparada com os 5,2% encontrados em seu grupo tratado cirurgicamente. Entretanto, Shapiro et al.¹⁷, encontraram uma frequência de carcinoma em pacientes previamente tratados com ^{131}I de 15%, duas vezes maior que a relatada no grupo sem tratamento prévio com ^{131}I .

A influência das drogas antitiroidianas no desenvolvimento de carcinomas de tireóide em pacientes com Doença de Graves também deve ser considerado.

Dobyns et al.²¹ relataram os resultados de uma análise de 34.684 pacientes com hipertireoidismo tratados com drogas antitiroidianas, ^{131}I , tireoidectomia e pacientes com história prévia de irradiação de cabeça e pescoço. A ocorrência de malignidade era maior nos pacientes tratados com drogas antitiroidianas que nos

outros grupos, e estavam associados com altos níveis de TSH, resultante de um hipotireoidismo induzido pelas DAT.

Outro fator relacionado com a carcinogênese da glândula tireóide é a irradiação externa de cabeça e pescoço. Alguns autores relacionam a alta ocorrência de carcinoma de tireóide com história prévia de irradiação cérvico-facial^{10,18}.

Porém, muitos estudos têm relatado uma alta frequência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves sem irradiação prévia de cabeça e pescoço.

Pacini et al.²⁰ relataram a ocorrência de 6 carcinomas de tireóide em 86 pacientes com Doença de Graves (6,9%), que se submeteram a tratamento cirúrgico, sendo que nenhum deles tinha história prévia de irradiação de cabeça e pescoço. Nos 19 pacientes com nódulo, a ocorrência de carcinoma era de 22,2%.

Em 1970, Shapiro et. al.¹⁷, encontraram uma ocorrência de 8,7% de carcinoma de tireóide em um estudo retrospectivo de 172 pacientes com Doença de Graves tratados cirurgicamente, sem história prévia de irradiação de cabeça e pescoço. Todos foram carcinomas papilíferos ou foliculares, sendo que metade era multicêntrico.

Diklic et. al.⁵⁵ relataram que apenas um paciente dos 15 em seu grupo que apresentaram carcinoma de tireóide tinha história prévia de irradiação de cabeça e pescoço. Em 2 pacientes de sua amostra, o carcinoma foi recidivante.

2.3.3. CONDUTA DIAGNÓSTICA, SEGUIMENTO E CONDUTA TERAPÊUTICA

Devido a possibilidade da coexistência de Doença de Graves e nódulo tireoidiano maligno, autores postulam que a investigação de pacientes com Doença de Graves e doença nodular de tireóide concomitante assemelha-se àquela para pacientes com nódulos tireoidianos apenas^{23,56}.

Assim sendo, a cintilografia da glândula com ^{131}I para a determinação funcional do nódulo coexistente com Doença de Graves é de suma importância, pois a neoplasia maligna da glândula tireóide muito freqüentemente se apresenta como lesão hipofuncionante (nódulo frio) em parênquima hipercaptante da Doença de Graves^{13,23}.

A avaliação ultrassonográfica da glândula tireóide deve ser realizada rotineiramente na avaliação de nódulos de tireóide, indiferentemente do paciente ser, ou não, portador de Doença de Graves. Sua finalidade é, além de confirmar o diagnóstico clínico de presença de nódulos tireoidianos, determinar as características destes (contorno, ecogenicidade, presença de halo hipoeecóico, áreas líquidas ou calcificações), selecionando os nódulos suspeitos para o estudo citológico pela PAAF⁵⁰, daqueles que simplesmente serão acompanhados clinicamente⁵⁷. Também, a ultrassonografia permite evidenciar nódulos não palpáveis em glândulas com Doença de Graves, analisando as suas características, permitindo sugerir a necessidade do estudo citológico pela PAAF destes nódulos, sob guia ultrassonográfico, ou apenas o acompanhamento destes⁵⁰.

O estudo citológico permitido pela PAAF é um método diagnóstico valioso e de fácil realização durante a consulta clínica ambulatorial de pacientes

portadores de doença nodular da glândula tireóide. A técnica não exige anestesia local por ser pouco dolorosa e as complicações são mínimas, sendo passível de várias repetições no mesmo paciente (quando o material for inadequado). Tal método permite separar as patologias benignas das malignas em percentual elevado. O método é menos oneroso quando comparado com os exames convencionais, evitando tireoidectomias desnecessárias, seus custos e suas complicações⁵⁸. Além disso, o percentual de concordância citológica / anatomopatológica, relatado por diversos autores^{53,58,59}, chega até 90% nos casos de neoplasia.

Canalli⁵⁴, em seu estudo realizado com 379 pacientes portadores de nódulo de tireóide, obteve uma sensibilidade, especificidade e acurácia do estudo citológico obtido pela PAAF de 95,8%, 97,6% e 97% respectivamente, sendo que a concordância com o diagnóstico histopatológico foi de 93,7%.

O trabalho realizado por Belfiore et. al.²², demonstraram que pacientes com Doença de Graves têm carcinomas maiores e mais agressivos que deveriam ser tratados com tireoidectomia total ou subtotal com irradiação com ¹³¹I pós-cirúrgico. Tecido residual do carcinoma, se multicêntrico ou posterior recorrência de tumor, em pacientes com altos títulos de TSHRAb deveria ser extirpado²².

3. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo avaliar a ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves submetidos à tireoidectomia, buscando caracterizar, na população assistida, o perfil dos pacientes com Doença de Graves e carcinoma e comparar os resultados com outros trabalhos existentes na literatura.

Em caráter complementar, propõe-se discutir condutas mais indicadas para estes pacientes, na tentativa de não se ignorar a existência de uma neoplasia maligna associada.

4. MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

A amostra utilizada no presente estudo constituiu-se de quarenta prontuários de pacientes portadores de Doença de Graves, que tenham sido submetidos à tireoidectomia no Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Thiago, na Universidade Federal de Santa Catarina, durante o período compreendido entre agosto de 1980 e dezembro de 2000.

4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os prontuários de pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, que contivessem dados referentes a:

- identificação do paciente (sexo, idade).
- avaliação clínica (presença ou não de bócio, nódulos palpáveis, exoftalmia).
- dosagem de hormônios tireoidianos (T3,T4) e TSH, anteriores à cirurgia.
- laudo anatomopatológico da peça cirúrgica, fornecido pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário.

4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra os seguintes prontuários:

- prontuários de pacientes que realizaram tireoidectomia por outras causas que não a Doença de Graves.
- prontuários de pacientes com Doença de Graves que não contivessem dados suficientes para preencher os critérios de inclusão.
- prontuários de pacientes com Doença de Graves com história prévia de irradiação cérvico-facial.

4.4. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foram analisados prontuários de 462 pacientes, de ambos os sexos, com idade variando entre 13 e 72 anos, com média de 42,5 anos, que realizaram tireoidectomia total 57 (12,4%), subtotal 389 (84,2%) ou nodulectomia 16 (3,4%), sendo que, 71 (15,3%) das tireoidectomias foram realizadas para tratamento de hipertireoidismo; 48 (10,4%) por Doença de Graves, 16 (3,4%) por bócio nodular tóxico (Doença de Plummer) e 7 (1,5%) por bócio multinodular tóxico.

Foram selecionados apenas os prontuários dos pacientes com Doença de Graves, que preencheram os critérios de inclusão.

4.5. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo descritivo, longitudinal, retrospectivo clínico, baseado em revisão de prontuários.

4.6. COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada em duas etapas distintas.

A primeira etapa do trabalho foi realizada no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Thiago, baseando-se em um protocolo (Apêndice 1) onde foram coletados, através dos registros dos laudos anatomopatológicos os seguintes dados:

- nome completo do paciente.
- número do prontuário.
- tipo de tireoidectomia (total, subtotal, nodulectomia).
- conclusão do laudo fornecido pelo patologista.

A segunda etapa do trabalho foi realizada no Serviço de Prontuário do Paciente (SPP), através do levantamento dos prontuários referentes aos pacientes catalogados na primeira etapa da coleta de dados, sendo selecionados para constituírem a amostra, os prontuários que preencheram os critérios de inclusão. Foram selecionados e utilizados para coleta e registro, as seguintes variáveis contidas em protocolo de pesquisa específico (Apêndice2).

- número do prontuário.
- idade do paciente em anos completos.
- sexo do paciente.
- tempo de evolução da Doença de Graves (em anos).
- presença de bócio difuso à palpação.
- presença de nódulos palpáveis.
- presença de exoftalmia.
- história pregressa de doenças da tireóide ou auto-imunes.
- história familiar de doenças da tireóide ou auto-imunes.

- dosagem de T3, T4, TSH anteriores à cirurgia realizada no HU - UFSC, comparando os valores obtidos com valores normais de referência (Apêndice 3)⁵¹.
- presença de nódulos à avaliação anatomopatológica.
- presença de doença maligna concomitante.
- diâmetro do carcinoma: objetivando classificar os carcinomas como microcarcinomas ou carcinomas diagnosticáveis à palpação⁵⁰.
- presença de comprometimento capsular, múltiplos focos, comprometimento de tecidos peritireoidianos, presença de metástases: objetivando avaliar a agressividade do carcinoma e seu potencial metastático⁶⁰.
- tipo histológico do carcinoma: diferenciado (papilífero ou folicular), indiferenciado⁶¹, ou outros tipos histológicos, caso encontrados; analisando a ocorrência e a frequência destas neoplasias nos pacientes com Doença de Graves.
- recidiva do carcinoma durante o período da coleta dos dados referentes a este estudo.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram expressas como a média dos valores encontrados, enquanto as variáveis categóricas, foram expressas em número e percentuais do valor total. Para isso, foram utilizados os programas de computador EPI - INFO 6,4® e EXCEL 97®.

5. RESULTADOS

5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Do quadro clínico clássico da Doença de Graves (Bócio difuso tóxico, oftalmopatia e dermopatia infiltrativa), todos os pacientes analisados possuíam bócio, de tamanhos variáveis; 37 (92,5%) possuíam exoftalmia bilateral, e 3 (7,5%) não possuíam exoftalmia.

Todos os pacientes possuíam, no período que precedeu a internação para cirurgia, altas dosagens de hormônios tireoidianos (T3T= 300 - 1050 ng/dl, T4L= 08 - 33 pmol/L) e TSH suprimido (TSH= 0,08 - 0,01 uUI/ml).

Em nenhum dos prontuários dos pacientes analisados havia história pregressa de doença tireoidiana ou auto-imune; 11 (27,9%) possuíam referências a respeito de história familiar positiva para doença tireoidiana, sendo que destes, 4 casos eram Doença de Graves e 2 eram carcinomas. Nos 5 casos restantes, os pacientes não sabiam especificar a patologia. Entre os pacientes que possuíam Doença de Graves e doença maligna associada, 1 fazia referência à familiar próximo com carcinoma diferenciado de tireóide. Os demais pacientes não possuíam em seus prontuários dados referentes à história familiar de doenças tireoidianas.

Tabela I - Distribuição dos pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, por sexo, em número (Nº.) e percentual (%).

SEXO	Nº.	%
MASCULINO	5	12,5
FEMININO	35	87,5
TOTAL	40	100

Fonte: SPP- HU/UFSC, 1980- 2000.

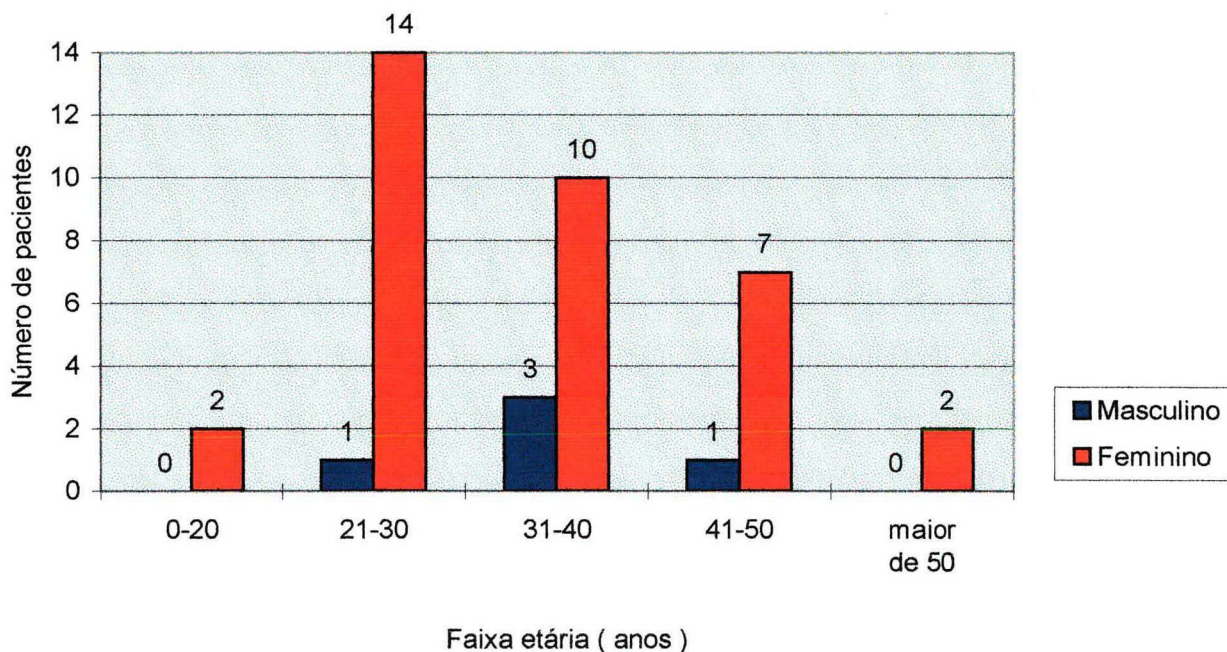
Em relação ao tipo de tireoidectomia, 7 (17,5%) dos pacientes da amostra realizaram tireoidectomia total, e 33 (82,5%) tireoidectomia subtotal.

Tabela II - Distribuição dos pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, por faixa etária, em número (Nº.) e percentual (%).

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	Nº.	%
0 - 20	2	5,0
21 - 30	15	37,5
31 - 40	13	32,5
41 - 50	8	20,0
MAIOR DE 50	2	5,0
TOTAL	40	100

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

A idade dos pacientes na época em que foram submetidos à tireoidectomia, variou entre 13 e 63 anos, tendo como média de idade 34,2 anos e mediana de 34 anos.



Fonte: SPP-HU/UFSC, 1980-2000.

Gráfico 1: Relação entre sexo e faixa etária dos pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves entre 1980 e 2000.

Tabela III - Ocorrência de nódulo de tireóide identificados à avaliação anatomopatológica, nos pacientes portadores de Doença de Graves, submetidos à tireoidectomia, distribuídos por sexo, em número (Nº.) e percentual (%).

SEXO	GRAVES C/ NÓDULO		GRAVES S/ NÓDULO	
	Nº.	%	Nº.	%
MASCULINO	0	0	5	12,5
FEMININO	17	42,5	18	45,0
TOTAL	17	42,5	23	57,5

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Dos 17 pacientes portadores de Doença de Graves e nódulo, analisados no presente estudo, 8 (47%) foram identificados à palpação. Cinco destes pacientes (com nódulos palpáveis), foram submetidos ao estudo citológico obtido pela PAAF sendo que nenhum apresentou malignidade ou características suspeitas ao exame citológico. O exame anatomopatológico das peças cirúrgicas destes cinco casos confirmou o caráter benigno das lesões.

O tamanho dos nódulos variou de 0,5 a 4 cm, sendo que dos 17 pacientes com nódulos, 9 (52,9%) possuíam mais de um nódulo, e 8 (47%) possuíam nódulos únicos, sendo que dentre estes, 6 (35,2%) estavam localizados no lobo direito.

Tabela IV - Ocorrência de nódulos de tireóide, identificados à avaliação anatomopatológica, nos pacientes portadores de Doença de Graves, submetidos à tireoidectomia, distribuídos por faixa etária, em número (Nº.) e percentual (%).

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	Nº.	%
0 - 20	2	11,8
21 - 30	5	29,4
31 - 40	4	23,5
41 - 50	4	23,5
MAIOR DE 50	2	11,8
TOTAL	17	100

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Tabela V - Ocorrência de nódulo de tireóide, identificados à avaliação anatomopatológica, nos pacientes portadores de Doença de Graves submetidos à tireoidectomia, distribuídos segundo o tempo de evolução da Doença de Graves, em número (Nº.) e percentual (%).

TEMPO DE EVOLUÇÃO (ANOS)	Nº.	%
MENOS DE 1	0	0
1 - 5	12	70,6
6 - 10	3	17,6
11 - 20	1	5,9
MAIS DE 20	1	5,9
TOTAL	17	100

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Tabela VI - Ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, apresentando nódulos à avaliação anatomopatológica, distribuídos por sexo, em número (Nº.) e percentual (%).

SEXO	NÓDULO BENIGNO		NÓDULO MALIGNO	
	Nº.	%	Nº.	%
MASCULINO	0	0	0	0
FEMININO	14	82,4	3	17,6
TOTAL	14	82,4	3	17,6

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Todos os casos de malignidade encontrados foram de carcinomas diferenciados (2 papilíferos e 1 folicular).

A ocorrência de carcinoma na amostra total, foi de 7,5%.

Considerando apenas os pacientes que possuíam nódulos palpáveis, a ocorrência foi de 25%.

Tabela VII - Ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, apresentando nódulos à avaliação anatomopatológica, distribuídos por faixa etária, em número (Nº.) e percentual (%).

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	NÓDULO BENIGNO		NÓDULO MALIGNO	
	Nº.	%	Nº.	%
0 - 20	2	11,8	0	0
21 - 30	5	29,4	0	0
31- 40	4	23,5	0	0
41 - 50	3	17,6	1	5,9
MAIOR DE 50	0	0	2	11,8
TOTAL	14	82,3	3	17,7

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Tabela VIII - Ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves, apresentando nódulos à avaliação anatomopatológica, distribuídos segundo o tempo de evolução da Doença de Graves, em número (Nº.) e percentual (%).

TEMPO DE EVOLUÇÃO (ANOS)	NÓDULO BENIGNO		NÓDULO MALIGNO	
	Nº.	%	Nº.	%
MENOS DE 1	0	0	0	0
1 - 5	10	58,9	3	17,6
6 - 10	3	17,6	0	0
11 - 20	0	0	0	0
MAIS DE 20	1	5,9	0	0
TOTAL	14	82,4	3	17,6

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

Tabela IX - Perfil dos pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento da Doença de Graves no Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Tiago, entre 1980 e 2000, apresentando carcinoma de tireóide, segundo avaliação anatomopatológica.

CASO	ID..	S.	T.E.	DAT.	NOD.P.	NOD.AP.	T.HIST.	D.(cm)
1	63	F	5	PTU	+	M	Papilífero	*
2	63	F	3	PTU	-	S	Papilífero	0,5
3	41	F	2	PTU	-	M	Folicular	*

Fonte: SPP - HU/UFSC, 1980- 2000.

ID: idade dos pacientes em anos completos; **S.:** sexo dos pacientes: feminino (F), masculino (M);

T.E.: tempo de evolução da Doença de Graves em anos completos; **DAT.:** uso prévio de drogas antitiroidianas: Propiltiouracil (PTU); **NÓD. P.:** presença de nódulos palpáveis: palpáveis (+), não palpáveis (-); **NÓD.AP.:** nódulos presentes à avaliação anatomopatológica: múltiplos (M), solitário (S); **T. HIST.:** tipo histológico do carcinoma; **D.:** diâmetro do carcinoma em centímetros.

*Não havia referência quanto ao número e tamanho dos nódulos nos laudos anatomopatológicos das pacientes 1 e 3 (Tabela IX).

Houve recidiva do carcinoma na paciente 1 (Tabela IX), após 2 anos da realização da tireoidectomia subtotal bilateral para controle do hipertireoidismo, sendo realizado então tireoidectomia total nesta paciente.

Na paciente 2 (Tabela IX), apesar da neoplasia ser um microcarcinoma, segundo dados contidos no laudo anatomopatológico houve invasão capsular e comprometimento de tecidos peritireoidianos.

6. DISCUSSÃO

6.1. CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Os resultados encontrados na literatura, confirmam a mais alta frequência da Doença de Graves no sexo feminino, com média de idade em torno de 35 a 40 anos, para ambos os sexos^{4,10,18,21,22,62}.

Semelhante à literatura, em relação aos pacientes da amostra utilizada, 35 (87,5%) eram mulheres, e apenas 5 (12,5%) eram homens, com faixa etária variando entre 13 e 63 anos, tendo como média de idade 34,2 anos.

Em relação ao método cirúrgico, semelhante à literatura^{10,13,17,61}, a tireoidectomia subtotal bilateral foi o método de eleição, tendo sido realizada em 33 (82,5%) dos pacientes, e a tireoidectomia total em apenas 7 (17,5%), tendo sido esta realizada principalmente nos pacientes com tireoidectomia prévia e recidiva do hipertireoidismo, recidiva de carcinoma e nos pacientes com bócios multinodulares.

6.2. CARCINOMA DE TIREÓIDE E DOENÇA DE GRAVES

Na revisão de literatura, o tipo histológico de tumor maligno associado à Doença de Graves era carcinoma em geral, bem diferenciado^{4,9,10,11,14,16,17,18}. Em nosso estudo, este achado não foi diferente; dos três casos evidenciados, todos foram carcinomas diferenciados (2 papilíferos e 1 folicular).

A tireotoxicose era considerada uma garantia contra o carcinoma de tireóide, conclusão esta, baseada principalmente nos trabalhos de Beahrs et. al.⁶², que em 1951, relatou 14 casos de carcinoma em 3022 pacientes com Doença de Graves, obtendo uma ocorrência de 0,5%. Sokal¹⁹, em 1954, revisando 10.839 pacientes com Doença de Graves relatou 7 casos de

carcinoma de tireóide, obtendo uma ocorrência de 0,06%, ocorrência considerada baixa, se comparada com a da população geral, de 0,1 - 0,2%^{14,38,60}.

Shapiro et. al.¹⁷ e relatos subseqüentes^{10,18,20,22,24,58} indicaram que a coexistência de carcinoma de tireóide e Doença de Graves não era rara, apontando ocorrências cada vez mais altas nas populações analisadas. As distinções entre os estudos, relatados em diferentes décadas, provavelmente refletem as mudanças dos critérios na seleção de pacientes para o tratamento cirúrgico.

A coexistência de nódulos de tireóide e Doença de Graves, desde então, tem sido bem documentada, mas seu significado é incerto em relação aos riscos potenciais de malignidade.

Dobyns et. al.²¹ detectaram uma proporção de 15,8% de nódulos em 31.190 pacientes com Doença de Graves, apresentando uma freqüência duas vezes maior do que o esperado na população geral.

Livadas et. al.¹³ relataram ocorrência de malignidade em 21,5% dos nódulos frios encontrados em pacientes com hipertireoidismo e apenas 12,1% de malignidade em nódulos de pacientes eutireoidianos.

Reiger et. al.⁶⁰ em 1989 relataram uma ocorrência de carcinoma de tireóide em sua amostra de pacientes com Doença de Graves de 0,76%.

Fong et. al.⁶¹ relataram carcinoma de tireóide em 1,5%, de sua série de pacientes tratados cirurgicamente.

Em um trabalho com 138 pacientes com Doença de Graves tratados cirurgicamente, Terzioglu et. al.⁶³ relataram carcinoma em 8 (5,8%). Em nenhum dos pacientes havia suspeita de carcinoma, antes ou durante a cirurgia.

No presente estudo, a ocorrência de nódulos de tireóide encontrados à avaliação anatomopatológica foi de 17 (42,5%), sendo que 3 eram carcinomas, totalizando (17,6%) de todos os nódulos.

Em relação aos pacientes com nódulos, 8 (20%) possuíam nódulos palpáveis, sendo que destes, 2 (25%) eram carcinomas.

Os carcinomas representaram 50% de todos os nódulos encontrados nos pacientes com idade superior a 40 anos, do sexo feminino, apresentando nódulos tireoidianos. Os pacientes com idade inferior a 40 anos apresentaram maior ocorrência de nódulos (64,7%), mas todos eram benignos.

Muitos autores relatam que a alta freqüência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves cirurgicamente tratados é provavelmente causada por carcinomas ocultos já que as diferenças entre identificação anatomopatológica e clínica de carcinoma de tireóide é bem conhecida^{8,25,63}. Dos nossos casos analisados, podemos afirmar que em 1 caso, o carcinoma pode ser considerado oculto, pois apresentava diâmetro inferior a 1,0 cm no estudo histopatológico da peça cirúrgica.

Belfiore et al.²², em um estudo retrospectivo com pacientes tireotóxicos, relataram uma freqüência 2,5 vezes maior de carcinoma nos pacientes com Doença de Graves em relação aos pacientes com Adenoma Tóxico, um achado que não pode ser atribuído a uma descoberta acidental, já que ambos os grupos foram submetidos à tireoidectomia. Relatou também, que carcinomas relacionados com Doença de Graves, são mais agressivos e mais freqüentemente metastáticos que aqueles associados com outras formas de hipertireoidismo ou em pacientes eutireoidianos. Em seu grupo de 24 pacientes com Doença de Graves e nódulo, a freqüência de carcinoma foi muito alta; 11 desses nódulos eram malignos. O risco de malignidade de pacientes com nódulos tireoidianos associados com Doença de Graves

encontrado foi de 45,8%. Sinais relacionados com a agressividade do tumor, como invasão local, múltiplos focos, comprometimento de linfonodos e metástases à distância, recorrência ou persistência do carcinoma eram mais freqüentes que em pacientes eutireoidianos ou com Adenoma Tóxico associado.

Contrariamente, Cantalamessa et. al.⁴, em seu trabalho relatam que a presença de nódulos malignos na Doença de Graves não estava associada com doença maligna mais severa.

No presente estudo, dos 3 carcinomas encontrados, 2 (66,6%) eram multifocais, e 1 (33,4%) era um pequeno carcinoma papilífero (0,5 cm), apresentando invasão capsular e comprometimento de tecidos peritireoidianos, falando a favor da agressividade deste pequeno tumor.

As diferenças relacionadas com a ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves, permanecem incertas, provavelmente relacionadas com o tipo de amostra, diferenças geográficas, tipo de cirurgia e análise das peças cirúrgicas por diferentes serviços de patologia.

A seguir estão relacionados os trabalhos publicados nos últimos anos, referentes à ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves tratados cirurgicamente, comparando seus resultados com os obtidos neste trabalho.

Tabela I: Revisão dos trabalhos publicados sobre ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves submetidos à tireoidectomia.

Autor	Ano	Nº. de Pacientes	% Carcinoma
Beahr ⁶²	1951	3.029	0,5
Sokal ¹⁹	1954	13.868	0,15
Olen ⁶⁴	1966	2114	2,5
Shapiro ¹⁷	1970	172	8,7
Dobyns ²¹	1974	10.013	0,4
Wahl ¹⁵	1982	178	1,1
Farbota ¹⁰	1985	117	5,1
Behar ¹⁸	1986	194	5,2
Pacini ²⁰	1988	86	6,9
Ozaki ²⁴	1990	743	2,6
Diklic ⁵⁵	1991	319	4,7
Kasuga ⁶⁵	1993	847	4,3
Soh ⁵⁶	1993	545	2,2
Thakur ⁶⁶	1995	49	8,2
Miccoli ⁶⁷	1996	140	9,3
Kraimps ⁶⁸	1997	110	5,5
Presente estudo	2001	40	7,5

6.3. PERFIL DOS PACIENTES COM DOENÇA DE GRAVES E CARCINOMA

Embora a amostra estudada seja limitada, o perfil de nossos pacientes portadores de Doença de Graves e carcinoma, assemelha-se ao encontrado na literatura ^{4,10,18,22,55,61}, Eram mulheres, com idade superior a 40 anos, possuindo nódulos de tireóide, palpáveis ou descobertos à avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica.

6.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como referido na literatura ^{50,54,58,59} a PAAF tem sido um excelente método para investigação de malignidade em nódulos tireoidianos. Em nossos casos estudados, em 5 pacientes com nódulos palpáveis o estudo citológico obtido pela PAAF permitiu esclarecer o diagnóstico benigno dessas lesões nodulares, onde todos foram realmente nódulos benignos à histologia. Isto comprova a excelente acurácia deste método para investigação de nódulos tireoidianos.

Este e outros trabalhos revistos na literatura ^{4,10,18,22,56,60,66,67} revelam a importância do cuidado em relação à pesquisa de nódulos em pacientes portadores de Doença de Graves, principalmente em mulheres com mais de 40 anos.

Aconselha-se o acompanhamento clínico adequado destes pacientes e a avaliação periódica para evidenciar a presença de nódulos e a possível etiologia maligna destes.

Mulheres idosas com Doença de Graves ou pacientes com Doença de Graves e nódulos palpáveis são pacientes de risco para carcinoma de tireóide. Nódulos palpáveis ocorrendo em qualquer época durante o curso da Doença de Graves devem ser considerados suspeitos, já que a frequência de carcinoma

de tireóide é considerada alta, entre os pacientes portadores de Doença de Graves como um todo²³.

A realização de ultrassonografia de tireóide periódica e PAAF, em nódulos palpáveis ou impalpáveis, porém ultrassonograficamente suspeitos, parece ser a melhor opção de identificar a coexistência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves^{56,69,70}.

Na presença de carcinoma e Doença de Graves, conforme revisão de literatura^{20,22,23,34} e o achado neste estudo, de um carcinoma papilífero de comportamento mais agressivo, a tireoidectomia total, com ou sem esvaziamento cervical, parece ser a conduta mais indicada, inclusive com apropriado seguimento pós-operatório em busca de recidivas ou metástases.

7. CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste trabalho concluem que o carcinoma de tireóide ocorreu em 7,5% dos pacientes com Doença de Graves tratados cirurgicamente, concordando em parte com a literatura, pois esta apresenta ocorrência de carcinoma em pacientes com Doença de Graves bastante variável (0,15 - 9,8%) .

Considerando os pacientes com doença nodular associada a ocorrência de doença maligna foi de 17,6%.

O perfil dos pacientes com maior risco de possuírem carcinoma são: mulheres com idade superior a 40 anos, e tempo de evolução da Doença de Graves entre 1 e 5 anos com ou sem nódulos palpáveis de tireóide.

Nestes pacientes, um adequado seguimento ambulatorial, PAAF periódicas e avaliação ultrassonográfica dos nódulos devem ser realizadas, sendo que a tireoidectomia total nos casos de carcinoma é a conduta terapêutica mais adequada para estes pacientes com Doença de Graves.

8. REFERÊNCIAS

1. Maciel RMB. Tratamento do hipertireoidismo. In: Prado FC, Ramos JA, Ribeiro do Valle J. Atualização terapêutica. 18ª ed. São Paulo: Artes Médicas;1997.p.478-82.
2. MacKenzie JM, Zakarija M. Hiperthyroidism. In: DeGroot LJ. Endocrinology. 6ª ed. Philadelphia: Saunders;1995.p.676-711.
3. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves disease. Clin N Amer 1998;27(1):205-23.
4. Cantalamessa L, Baldini N, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma. Arch Intern Med 1999;159:1705-8.
5. Romaldini JH., Bronberg N, Werner MC. Tratamento da doença de Graves com drogas antitiroídianas. ABE&M 1994;38:1-9.
6. Di Ninno FB, Esteves RZ, Marone MMS, Silva MRD, Matsumura LK, Hidal JT, et al. Análise retrospectiva do resultado do tratamento com Iodo radioativo em 120 pacientes tiorotóxicos por doença de Basedow - Graves. ABE & M 1999;43:86-95.
7. Lazarus JH, Clarke S. Use of radioiodine in the management of hyperthyroidism. Thyroid 1997;7:229-31.

8. Volpe R. Autoimmune endocrinopathies: aspects of pathogenesis and the role of the immune assays in investigation and management. *Clin Chem* 1994;40:2132-45.
9. Edmonds CJ, Tellez M. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 1988;28:253-9.
10. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves disease. *Surgery* 1985; 98:1148-52.
11. Filetti S, Belfiore A, Amir SM. The role of thyroid- stimulating antibodies of Graves disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 1988;318:753-9.
12. Farid NR, Barnard JM, Marshall WH, Woolfrey I, O'Driscoll RF. Thyroid autoimmune disease in large Newfoundland family: the influence of HLA. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1165-72.
13. Livadas D, Koutras DA. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br j Surg* 1976;63:726-8.
14. Miller M, Robert B. Thyroid carcinoma occurring in Graves disease. *Arch intern Med* 1966;117:432.

- 15.Wahl RA, Goretzki P, Meybier H, Nitschke J, Linder M, Roher HD. Coexistence of hyperthyroidism and thyroid cancer. *World J Surg* 1982;6:385-90.
- 16.Hancock BW, Bing RF, Dirmikis SM, Mouro DS, Neal FE. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism *Cancer* 1977;39:298-302.
- 17.Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves disease. *Cancer* 1970;26:1261-70.
- 18.Behar R, Arganini M, Wu TC. Graves disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100: 1121-6.
- 19.Sokal JE. Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. *JAMA* 1954;154:1321-5.
- 20.Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11:107-12.
- 21.Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated by hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:976-8.

22. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:830-5.
23. Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:826-9.
24. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves disease. *World J Surg.* 1990; 14:437-41.
25. Wartofsky L. Doenças da tireóide. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL. *Harrison medicina interna*. 14^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998.p.2147-57.
26. Volpe R. Treatment of Graves disease: an overview. *Thyroid Today* 1977;1:1-6.
27. Nicolau W. Tirotoxicose. In: Wajchemberg BL. *Tratado de endocrinologia*. 18^a ed. São Paulo: Roca;1992.p.330-9.
28. Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS. Tratamento clínico da doença de Graves. *ABE & M* 1983;27:98-104.
29. Spaulding SW, Lippes H. Hipertireoidismo: causas, sinais clínicos e diagnóstico. *Clínicas Médicas da América do Norte*. 1985;5:989-1006.

30.Hall R, Anderson J, Smart JA, Besser M. Fundamentals of clinical endocrinology. Pitman Medical 1980;167-9.

31.Davies TF. Thyroid diseases: thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD. The thyroid 7th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1996.p.525-58.

32.Ueki Y, Eguchi K, Fukuda T, Otsubo T, Kawabe Y, Shimomura C, et al. Dysfunction of suppressor T cells in thyroid glands from patients with Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:818-24.

33.Jorge PT, Carneiro COM, Matsumura LK, Bretas S, Maciel RMB. Importância da determinação simultânea de anticorpos antitiroglobulina e antimicrosomal no diagnóstico de doenças auto - imunes da tireóide. ABE & M 1988;32:69-71.

34.Roher HD, Goretzki PE, Frilling A. Thyroid - stimulating antibodies of Graves disease in thyroid cancer. N Engl J Med 1988;319:1669-70.

35.Zakarija M, McKenzie JM, Banovac K. Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in Graves disease. Ann Intern Med 1980;93:28-32.

36.Cruz RAF, Vaisman M. Avaliação fenotípica dos infiltrados celulares e da expressão de HLA - DR em tireóides de pacientes com doença de Graves tratados com propiltiouracil. ABE & M 1998;42:115-21.

- 37.Dower SM, Piccinini LA, Roman SH, Safirstein R, Dovies TF. Allospecific DR gene expression on the human thyroid cell. *Autoimmunity* 1988;1:37-44.
- 38.Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease. *Endocrine* Ver 1994;15:788-829.
- 39.Tallstedt L, Lundell G. Radiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7:241-5.
- 40.Furlanetto, RP. Antitiroidianos: tratamento irregular e reações colaterais. *ABE & M* 1994;38:5-7.
- 41.Astwood EB, Vanderlaan WP. Thiouracil derivates of greater activity for treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1945;5:424-30.
- 42.Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Eng J Med* 1984;311:1348-52.
- 43.Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD. Anthithyroid drugs in the treatment of hiperthyroidism Graves disease. *Clin Endocrinol* 1989;31:209-18.
- 44.Pimentel FRP, Goldman J, Liberman B. Terapêutica descontínua como fator precipitante de reações adversas ao propiltiouracil. *ABE & M* 1994;38:130-4.

45. Graf H. Importância do Iodo radioativo no tratamento da doença de Graves. ABE & M 1999;43:73-5.
46. Ward LS, Castelo Filho A, Menabo E, Ribeiro SRR, Lima MC, Maciel RMB. Estudo da relação custo - efetividade no tratamento da doença de Basedow - Graves. Ver Ass Med Brasil 1986;32:147-54.
47. Williams ED. Radioisotopes and direct tests of thyroid function. Biologic effects of radiodine on the thyroid. Clin Endocrinol 1997;221-37.
48. Wartofsky L. Radiodine therapy for Graves disease. Thyroid 1997;7:213-6.
49. Vander JB, Gaston EA. The significance of nontoxic thyroid nodules. Ann Intern Med 1968;69:537.
50. Neto GM, Camargo RYA, Tomimori EK. Nódulos tireoidianos: guia prático para diagnóstico e tratamento. ABE & M 1998;42:323-7.
51. Canalli MHBS. Nódulo de tiróide. In: Kruel NF, Araujo PA. Manual de terapêutica cirurgia. 2ª ed. Florianópolis: ACM; 1999.p.85-9.
52. Clark OH. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. World J Surg 1981;5:39-47.

53.Friedman M, Katsutaro S, Getaz P. Needle aspiration of 310 thyroid lesions. *Acta Cytol* 1979;23:194-203.

54. Canalli MHBS. Nódulos de tiróide: Punção com agulha fina [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 1998.p.76-118.

55.Diklic A, Paunovic I, Batev N, Malenkovic V, Havelka M, Jankovic R. Occurrence of thyroid gland carcinoma in Graves- Basedow disease. *Acta shir lugos*. 1991;38:61-8.

56.Soh EY, Park CS. Diagnostic approach to thyroid carcinoma in Graves disease. *Yonset Medical Journal* 1993;34:191-4.

57.Hashizume K, Ichikawa K, Sakurai A, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, et al. Administration of thyroxine in treated Graves disease. Effects on the level of antibodies to thyroid - stimulating hormone receptors and the risk of recurrence of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:947-53.

58.Hamburger JL. Diagnosis of thyroid nodules: use of fine - needle aspiration and needle biopsy. *JAMA* 1979;241:481.

59.Altavilla G, Pascale M, Nenci I. Fine needle aspiration cytology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990;34:251-6.

- 60.Reiger R, Pimple W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. Surg. 1989;106:6-10.
- 61.Fong FC, Shryming SC, Yawsen C, Mau JC. Hyperthyroidism and concurrent thyroid cancer. Int Surg. 1993;78:343-6.
- 62.Beahrs OH, Pemberton JJ, Black BM. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. J Clin Endocrinol 1951;11:1157-65.
- 63.Terzioglu T, Tazelman S, Onaran Y, Tanakol R. Concurrent Hyperthyroidism and thyroid carcinoma. Br J Surg. 1993;80:1301-2.
- 64.Olen E, Klinck H. Hiperthyroidism and thyroid cancer. Arch Path 1966;81:531-5.
- 65.Kasuga Y, Sugeno A, Kobayashi S, Masuda H, Lida F. The outcome of patients with thyroid carcinoma and Graves disease. Surg Today 1993; 23: 9-12.
- 66.Thakur S, Sharma AK, Agarwal A, Mishra SK, Bathia E. Carcinoma in Graves disease. J Assoc Physicians India 1995;43:600-1.
- 67.Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Surgical treatment of Graves disease: subtotal or total thyroidectomy? Surgery 1996;120:1020-5.

68.Kraimps JL, Bouin - Pineau MH, Faure JP, Bourlier P, Mathonet M, Cubertafond P, et al. Graves disease and thyroid nodules. Br J Surg 1999;86:1220-1.

69.Joseph UA, Jhingran SG. Graves disease and concurrent thyroid carcinoma. Clin Nucl Med 1995;20:416-8.

70.Camargo RYA, Tomimori EK. Incidentalomas de tireóide. ABE & M 1998;42:263-5.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para a realização deste trabalho foram as determinadas pelo Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, através da resolução 001/99.

Para as referências bibliográficas, foram utilizadas as normas determinadas pela convenção de Vancouver.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo, avaliar a ocorrência de carcinoma de tireóide em pacientes com Doença de Graves tratados cirurgicamente, e traçar um perfil destes pacientes, avaliando suas características e a conduta mais adequada.

Foram analisados os prontuários de 40 pacientes submetidos à tireoidectomia para controle do hipertireoidismo, no Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Tiago, entre agosto de 1980 à dezembro de 2000.

A idade dos pacientes variou entre 13 e 63 anos, tendo como média, 34,2 anos, sendo que 35 (87,5%) destes eram mulheres e 5 (12,5%) homens.

Dos 40 pacientes analisados, 17 (42,5%) apresentavam nódulos tireoidianos à avaliação anatomopatológica, destes, 3 (17,6%) eram carcinomas diferenciados de tireóide, totalizando 25% dos nódulos palpáveis.

Em relação aos pacientes com carcinoma, todos eram mulheres, com idade acima de 40 anos, com tempo de evolução da Doença de Graves entre 1 e 5 anos, apresentando nódulos de tireóide palpáveis ou não. Dos carcinomas encontrados, 2 eram multicêntricos. Houve comprometimento capsular e recidiva em 2 pacientes, respectivamente.

Concluiu-se que mulheres com faixa etária superior a 40 anos com Doença de Graves e nódulos, possuem alto risco de ocorrer uma doença maligna concomitante.

Adequado seguimento destes pacientes com PAAF e USG deverá ser realizado, sendo que o tratamento cirúrgico, de preferência a tireoidectomia total, dos pacientes com lesões suspeitas à citologia ou com alto risco de doença maligna é a conduta terapêutica mais indicada.

SUMMARY

This study had as objective, to evaluate the occurrence of thyroid carcinoma in surgically treated Graves disease patients and delineate a profile of this patients, evaluating their characteristics and the appropriate conduct.

Were analysed the promptuary of 40 patients that underwent thyroidectomy for hyperthyroidism control, in Polidoro Ernani de São Tiago University Hospital, from august 1980 through december 2000.

The patients age change between 13 and 63 years, with average of 34,2 years, and 35 (87,5%) this patients were women and 5 (12,5%) men.

These 40 patients analysed, 17 (42,5%) had thyroid nodules in histopathological evaluate, those, 3 were well differentiated thyroid carcinomas, (2 were multifocal and 1 locally invasive), totalizing 25% of all palpable nodules.

Considering the patients with carcinoma, were all women, over 40 years, with Graves disease between 1 and 5 years, and concurrent palpable or not palpable thyroid nodules.

It follows that older women with Graves disease and thyroid nodules had higher risk of a associated thyroid carcinoma and appropriated follow-up of this patients with USG and FNAC should be realized. Surgical treatment in patients with malignant or indeterminate cythopathological evaluation seem to be the adequate treatment.

Apêndice 1

Protocolo de pesquisa n 1

Nome do paciente : -----

Número do prontuário : -----

Tireoidectomia total ()

Tireoidectomia subtotal ()

Nodulectomia ()

Conclusão do laudo anatomopatológico :-----

APÊNDICE 2

PROTOCOLO DE PESQUISA N2

DADOS PESSOAIS

PRONTUÁRIO N:-----

NOME: -----

SEXO: F () M () IDADE:-----

HISTÓRIA CLÍNICA

TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE GRAVES:-----

BÓCIO SIM () NÃO NÓDULOS PALPÁVEIS: SIM () NÃO ()

EXOFTALMIA () SIM () NÃO

HMP: DOENÇAS TIROIDIANAS OU AUTO-IMUNES: SIM () NÃO ().

QUAL -----

HMF: DOENÇAS TIROIDIANAS OU AUTO-IMUNES:SIM () NÃO ().

QUAL -----

TERAPIAS PRÉVIAS

TRATAMENTO PRÉVIO COM DAT: () SIM () NÃO.

QUAL -----

TRATAMENTO PRÉVIO COM ¹³¹I: SIM () NÃO ()

HISTÓRIA PRÉVIA DE RADIAÇÃO CÉRVICO-FACIAL: () SIM () NÃO.

DADOS LABORATORIAIS

DOSAGEM DE HORMÔNIOS TIROIDIANOS : T3 () T4 () TSH ()

LAUDO ANATOMOPATOLÓGICO:

NÓDULOS SIM () NÃO () ÚNICO () MÚLTIPLOS ()

CARCINOMA SIM () NÃO ()

DIÂMETRO -----

INVASÃO CAPSULAR SIM () NÃO ()

COMPROMETIMENTO DE TECIDOS PERITIROIDIANOS SIM () NÃO ()

METÁSTASES SIM () NÃO () LOCAL-----

TIPO HISTOLÓGICO -----

SEGUIMENTO

RECIDIVA DO CARCINOMA SIM () NÃO ()

TEMPO APÓS A CIRURGIA-----

APÊNDICE 3

VALORES NORMAIS DE T3,T4 E TSH⁵¹

Tiroxina (T4)

Livre: 2.2-7.2 pmol/L

Total 1-9 anos: 6.0-12.5 ng/dl

10-17 anos: 5.0-11.0 ng/dl

mulheres > 18 anos: 5.0-12.5 ng/dl

homens > 24 anos: 5.0-12.5 ng/dl

Triiodotironina (T3)

Livre: 2.2-7.2 pmol/L

Total 1-14 anos: 125-250 ng/dl

15-23 anos: 100-220 ng/dl

>24 anos: 80-180 ng/dl

Hormônio Tireóide Estimulante ultrasensível (TSH)

Homens: até 8 uUI/ml

Mulheres: até 6 uUI/ml

**TCC
UFSC
CM
0454**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0454

Autor: Godinho, Michele S

Título: Ocorrência de carcinoma de tireó



972809859

Ac. 253603

Ex.1 UFSC BSCCSM